Vergleichende Untersuchungen über Gebirgsland- und Tieflandschilddrüsen

an Berliner, Göttinger und Freiburger Material.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von

Franz C. Kloeppel

aus Blankenburg am Harz.

Freiburg i. Br.

1911.

Vergleichende Untersuchungen über Gebirgsland- und Tieflandschilddrüsen

an Berliner, Göttinger und Freiburger Material.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von

Franz C. Kloeppel

aus Blankenburg am Harz.

ACAD. LUGD BAT. BIBL.

Freiburg i. Br.

1911.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Freiburg i. Br.

Dekan: Dr. DE LA CAMP. Referent: Prof. Dr. ASCHOFF.

Nachdem in den letzten Jahrzehnten, insbesondere durch die Arbeiten des Berner und Baseler pathologischen Instituts unsere Kenntnisse über die Histologie und Genese der verschiedenen Kropfformen wesentlich gefördert worden sind (Langhans, Hitzig, Getzowa, Michaud, Hedinger, Wegelin) ist in jüngster Zeit auch die ätiologische Forschung neubelebt worden. Dabei ist allerdings auf die verschiedenen Formen des Kropfes weniger Rücksicht genommen worden. Wohl unterschied man den gewöhnlichen Kropf und den Kropf beim Kretinismus (Dieterle, Scholz), machte aber keine weitere Unterscheidung zwischen den diffusen und knotigen Kröpfen, obwohl keineswegs gesagt ist, daß beide die gleiche Ursache haben müssen. Die durch die jüngsten experimentellen Arbeiten von Bircher und Wilms von neuem gestützte Trinkwassertheorie rechnet weniger mit einem Infektionserreger, als mit einem bestimmten toxischen Stoff, der mit dem Wasser aus dem Boden ausgespült wird. In Übereinstimmung mit den älteren Anschauungen kommen sie zu dem Schluß: „Der Kropf findet sich im wesentlichen nur auf marinen Ablagerungen des paläozoischen Zeitalters, der Triasperiode und der Tertiärzeit, während die Eruptivgebilde, das kristallinische Gestein archäischer Formation, die Sedimente des Jura und Kreidemeeres sowie sämtliche Süßwasserablagerungen frei sind.“

„Die Fauna der Meeresgebiete muß beim Sedimentieren und Eintrocknen der Meere sich in den Ablagerungen deponiert haben. Das Wasser, das durch diese mit organischen Substanzen imprägnierte Steine durchläuft, kann Zersetzungsprodukte dieser organischen Substanzen

lösen und mitschwemmen. Diese im Sinne von Toxin- und Fermentstoffen im Wasser vorhandenen Produkte könnten die Ursache der Kropfbildung sein."

Da nun der endemische Kropf, soweit wenigstens das Freiburger Material ein Urteil erlaubt, vorwiegend in der Form der Struma nodosa auftritt, so fragte es sich, wie gerade diese Knotenbildungen bei der endemischen Kropfbildung zu erklären sind. Wenn diese Knoten durch Organismen hervorgerufene Entzündungsprodukte oder durch die toxischen Stoffwechselvorgänge von Lebewesen hervorgebrachte Gewebswucherungen sind, so ist das endemische Auftreten der Struma nodosa verständlich. Sind die Knoten dagegen Gewebsmißbildungen oder geschwulstartige Gebilde, so erscheint die Frage der Abhängigkeit dieser Knotenbildungen von toxischen Beimengungen des aufgenommenen Wassers noch keineswegs genügend erklärt. Vor allem war zu entscheiden, ob die endemischen Einflüsse nur die Knotenbildung anregen, oder auch sonst auf die Schilddrüse wirken und ob erst die stärkere Entwicklung des Schilddrüsengewebes auch die Knoten zu stärkerem Wachstum anregt, vorausgesetzt daß letztere als Keime in allen oder in der Mehrzahl der Schilddrüsen vorhanden sind. Zur Lösung dieser Frage bedurfte es ausgedehnter vergleichender Untersuchungen mit einem Material, welches aus Gegenden stammte, die nach der herrschenden Ansicht als kropffrei bezeichnet werden dürfen. Wir erbaten uns daher Schilddrüsen aus den pathologischen Instituten zu Berlin und Göttingen, um durch vergleichende histologische Untersuchungen der Schilddrüsen aus drei völlig verschiedenen Gegenden, der norddeutschen Tiefebene, dem mitteldeutschen Hügelland und dem Schwarzwald eine eventuelle Entscheidung der oben berührten Fragen herbeiführen zu können. Die Untersuchungen, welche sich durch längere Zeit hinzogen, waren eben zum Abschluß gelangt, als Bircher die Ergebnisse seiner neuen experimentellen Versuche bekannt machte, so daß dieselben bei der Beurteilung unserer Untersuchungsergebnisse noch berücksichtigt werden konnten.

Für die liebenswürdige Überlassung des Schilddrüsenmaterials bin ich Herrn Geheimen Medizinalrat Prof. Dr. Orth in Berlin und Herrn Professor Dr. Kaufmann in Göttingen zu großem Danke verpflichtet.

Die Schilddrüsen wurden sämtlich in 4 %iger Formollösung fixiert. Um schon makroskopisch die Häufigkeit und Größe der Knoten gut bestimmen zu können, wurden möglichst viele und große Schnitte durch die Schilddrüsen gelegt. Es wurden im ganzen 300 Schilddrüsen untersucht, und zwar wurden benutzt

aus dem pathologischen Institute zu Freiburg 125,
aus dem zu Berlin 113,
aus dem zu Göttingen 62 Organe.

Um die Schilddrüsen aus den verschiedenen Gegenden besser vergleichen zu können, wurden sie je nach dem Lebensalter der Individuen in verschiedene Kategorien eingeteilt, und zwar umfaßt die

Gruppe I. die Schilddrüsen von Neugeborenen,
„ II. die von 1 jährigen Individuen,
„ III. die von 2 bis 5 jährigen,
„ IV. die von 6 bis 20 jährigen,
„ V. die von 20 bis 50 jährigen,
„ VI. die von 50 bis 65 jährigen,
„ VII. die von über 65 jährigen Personen.

Die makroskopische Diagnose eines Knotens wurde durch die mikroskopische Untersuchung bestätigt, um nicht schärfer abgesetzte Läppchen oder andere stärker in das Auge springende Bildungen, wie Tuberkel und Gummata, für Knoten anzusprechen. Überhaupt wurden von jeder Schilddrüse mikroskopische Präparate angefertigt, und zwar von den knotenreichen süddeutschen Schilddrüsen auch aus einer möglichst knotenfreien Partie, um eventuell die Anfangsstadien der Knotenbildung studieren zu können, von den knotenärmeren norddeutschen von einer knotenhaltigen oder -verdächtigen Stelle meist aus dem unteren Pol, der häufiger Knoten enthält als der obere, um kein eventuell vorhandenes Knötchen zu übersehen. Es wurden mit dem Gefriermikrotom möglichst große Übersichtspräparate von ca. 20 μ Dicke geschnitten und mit Hämatoxylin-Eosin, zum Teil auch mit Sudan III und nach VAN GIESON gefärbt.

Was die Größe der Knoten anbetrifft, so erreichen diese in den Berliner und Göttinger Schilddrüsen niemals die Größe derjenigen, die sich in Freiburger Schilddrüsen vorfinden. Die Knoten in den Tieflandschilddrüsen werden, wenigstens in dem uns vorliegenden Material, höchstens haselnuß- bis walnußgroß, während in den Gebirgslandschilddrüsen Knoten bis Faustgröße und darüber häufig anzutreffen sind. Vor allem fehlen in den Tieflandschilddrüsen weitergehende Degenerationserscheinungen; größere Cystenbildung ist selten, ebenso werden Blutungen in die Cysten hinein kaum beobachtet. Kalkeinlagerungen und Verknöcherungenwurden in den 175 Tieflandschilddrüsen nur dreimal gefunden. Hingegen sind alle diese Erscheinungen bei den Gebirgslandschilddrüsen außerordentlich häufig; je nach dem Vorwiegen der Cystenbildung, Blutung, Kalkeinlagerung oder der hyalinen Degeneration ergeben sich bei den meisten Schilddrüsen älterer Individuen die verschiedenartigsten und buntesten Bilder. Das Wachstum der Knoten kann in den Gebirgslandschilddrüsen soweit gehen, daß von normalem Gewebe überhaupt nichts mehr sichtbar ist, ein Fall, den wir bei den Tieflandschilddrüsen niemals beobachtet haben. Wie in der Größe, so bestehen auch in der Häufigkeit der Knoten erhebliche Differenzen zwischen Gebirgsland- und Tieflandschilddrüsen.

Um hierbei richtige Vergleichsresultate zu erhalten, ist es notwendig, die oben angeführte Einteilung der Schilddrüsen nach dem Lebensalter zu verwenden. Es fanden sich unter den Freiburger Schilddrüsen: bei 13 Neugeborenen keine Knoten, unter 16 Kindern bis zum 5. Jahre eine knotenhaltige Schilddrüse (also in 6 % der Fälle), unter 7 Individuen bis zum 20. Jahre 3 Schilddrüsen (gleich 43 %), unter 32 Individuen zwischen 20. und 50. Jahre 18 Schilddrüsen (gleich 56 %), unter 58 Individuen jenseits des 50. Jahres 47 knotenhaltige Schilddrüsen (81 %). Unter 125 Schilddrüsen enthielten also 69 Knoten, es ergibt sich ein Gehalt der Schilddrüsen an Knoten von 55 %, oder wenn man nur die Schilddrüsen von Individuen jenseits der Pubertät, nach der nach unserer Statistik, im Gegensatz zu den Untersuchungen Michaud's, die Knoten erst zur Entwicklung kommen, in Betracht zieht, sogar von 72 %.

Zu ganz anderen Ergebnissen kamen wir bei der Bearbeitung des Göttinger Materials. Hier fanden sich in den Schilddrüsen von 10 Neugeborenen und 9 Kindern bis zum 5. Jahre überhaupt keine Knoten; unter 9 Schilddrüsen von Personen bis zum 20. Jahre fanden wir 2 mit Knoten behaftet (22 %) unter 22 der Altersklasse zwischen 20 und 50 Jahren 9, d. h. 40 %, und unter 12 der letzten Altersstufe 7, das sind 58 %. Im ganzen zeigten also von 62 Schilddrüsen 18 Knotenbildung, was einem Prozentsatz von 30 %, oder bei alleiniger Berücksichtigung der Individuen jenseits der Pubertät von 47 % entspricht.

Bei den Berliner Organen liegen die Verhältnisse ähnlich wie bei denen aus Göttingen. Es waren in 24 Schilddrüsen, die Individuen bis zum 20. Jahre angehörten, keine Knoten nachzuweisen. Unter 53 Schilddrüsen von Personen zwischen 20 und 50 Jahren zeigten 15 Knoten (28 %), und unter 36 von Personen jenseits des 50. Jahres 20, (das sind 55 %); wir erhalten also als Durchschnittsresultat, daß 31 % aller Schilddrüsen und 40 % unter Fortlassung der juvenilen Organe Knoten enthielten.

Unsere Resultate weichen demnach sehr ab von dem Ergebnis der Hitzig'schen Untersuchungen, die sich auf das Züricher, und der Michaud's, die sich auf das Berner Material stützen. Beide Autoren sagen übereinstimmend, das gerade im Alter der Pubertät die Struma nodosa häufig sich zu entwickeln pflege, oder bereits bestehende Strumen sich vergrößern. Man ersieht aus diesem Vergleich unserer verschieden beheimateten Organe, daß mit zunehmendem Alter auch die Knotenbildung zunimmt, und daß wie die Größe, so auch die Häufigkeit der Knoten, je mehr man in das Tiefland gelangt, sinkt.

Zur besseren Orientierung über die eben besprochenen Resultate diene folgende Tabelle:

Ursprungsort	Freiburg			Göttingen			Berlin		
	Anzahl der Schilddrüsen	davon knotenhaltig	in %	Anzahl der Schilddrüsen	davon knotenhaltig	in %	Anzahl der Schilddrüsen	davon knotenhaltig	in %
Altersstufe I: Neugeborene	12	0	0	10	0	0	6		
Altersstufe II: Kinder v. 1—5 Jahren	16	1	6	9			14	0	0
Altersstufe III: Person. v. 6 – 20 Jahren	7	3	43	9	2	22	4		
Altersstufe IV: Pers. v. 21—50 Jahren	32	18	56	22	9	40	53	15	28
Altersstufe V: Pers. v. 50—65 Jahren	58	47	81	12	7	58	36	20	55
Summe aller Schilddrüsen	125	69	55	62	18	29	113	35	31
Summe nach Abzug der Altersstufe I—III	90	65	72	34	16	47	89	35	40

Da die vorliegende Arbeit wegen der oben angeführten Vergleichszwecke ein größeres Material umfassen mußte, so war es nicht möglich, jede Schilddrüse so eingehend durch Serienschnitte und genaue Messungen zu untersuchen, wie es Michaud getan hat. Die histologischen Bilder, die wir erhalten haben, sind im großen und ganzen die gleichen, wie sie Michaud beschrieben hat. Es erübrigt sich infolgedessen, noch einmal eine genaue Darstellung derselben zu geben, im folgenden sollen daher nur die hauptsächlichsten Unterscheidungsmerkmale zwischen normalem und knotig veränderten Parenchym, die wir in unseren Präparaten beobachtet haben, hervorgehoben werden.

So sehr die Knoten später je nach ihrer Größe und ihrer degenerativen Veränderungen sich unterscheiden, so ist doch das Anfangsbild, von dem aus alle Knoten sich entwickeln, vollkommen einheitlich. Die meisten Eigenschaften, die das Anfangsstadium des Knotens aufweist, charakterisieren auch später den fertigen Knoten. Um den Gegensatz zwischen normalem Drüsenparenchym und parenchymatösem Knoten besser betonen zu können, ist es zweckmäßig, eine kurze Beschreibung des normalen Drüsengewebes zu geben: Inmitten eines bindegewebigen Gerüstes, welches in verschiedenen Richtungen größere Septen bildet, finden sich Läppchen, und in diesen wieder, durch feine Bindegewebszüge abgegrenzt, Follikel, die meist eine runde oder ovale Form besitzen. Nur im Zentrum

der Läppchen finden sich mehr längliche schlauchförmige Bildungen. Die Follikel werden ausgekleidet von ziemlich regelmäßigen, ungefähr kubischen Epithelzellen. Von diesem normalen Drüsenbilde weichen die frühesten Knotenbildungen in mehrfacher Beziehung ab. Vor allem zeigen die in den jüngsten Knoten befindlichen Follikel eine andere Form. Sie bestehen aus länglichen, gewundenen Schläuchen, die von den zentralen schlauchförmigen Bildungen ihren Ursprung nehmen, so daß ihr Aufbau an den einer tubulösen Drüse erinnert. Ähnliche Bildungen schreibt allerdings Virchow auch der normalen Schilddrüse zu: „Die Follikel, welche die letzten Abschnitte bilden, werden gewöhnlich als runde Bläschen beschrieben und abgebildet, indes finde ich, daß die scheinbaren Blasen vielfach untereinander zusammenhängen und verästelte, blasige Auswüchse oder Fortsätze besitzen, welche jedoch selten in einer Ebene liegen, und daher je nach der Richtung des Schnittes bald als isolierte, bald als verbundene, runde, ovale oder längliche Gebilde von sehr verschiedener Größe erscheinen". Diese pathologischen schlauchförmigen Gebilde zeigen jedoch noch andere charakteristische Merkmale, vor allem hebt die Form ihrer Epithelien sie deutlich aus dem normalen Drüsengewebe heraus. Wenn auch die Epithelzellen in ihrer Größe und Höhe sehr wechselnd sind, so erreichen sie doch nie die typische Cylinderform, wie sie in den meisten schlauchförmigen Gebilden, die wir als die Anfangsstadien der Knötchen ansprechen, vorhanden sind.

Ferner zeichnen sich die Epithelien durch eine dunklere Färbung ihrer Kerne aus. Diese beruht jedenfalls darauf, daß diese Kerne bedeutend jünger sind als die der übrigen Follikel und infolge dessen mehr Chromatin enthalten. Zum Teil erscheinen die Kernreihen auch nur durch ihre dichtere Anordnung dunkler.

Meist zeigen die Knötchen schon früh eine stärkere Abgrenzung gegen das umgebende Gewebe durch bessere Entwicklung der anliegenden Bindegewebssepten. Bei dem weiteren Wachstum des Knötchens kann sich das Bild je nach der Stärke der einsetzenden Kolloidentwicklung ändern. Bleibt diese überhaupt aus, so wächst das Knötchen in der bisherigen Weise weiter, man sieht fast nur solide Epithelnester und -stränge, Lumina sind kaum vorhanden. Setzt dagegen eine so starke Kolloidbildung ein, daß die typische Struktur des Knötchens verwischt wird, so ist dieses doch fast stets an dem cylindrischen Epithel, den dunkleren Kernen und der schärferen Abgrenzung zu erkennen. Außerdem ist fast immer der Grad der Kolloidentwicklung in dem umgebenden Schilddrüsengewebe und dem Knoten verschieden, sie ist stärker oder schwächer, sehr selten gleich. In stärker mit Kolloid gefüllten Follikeln sieht man häufig papillenähnliche Wucherungen des Epithels in das Lumen hineinragen; direkt mehrschichtiges Epithel, wie es Michaud in seiner Arbeit beschreibt, und von dem er ausdrücklich behauptet, daß es sich hierbei nicht um eine etwa durch Schräg- oder

Tangentialschnitte der Wand hervorgerufene Täuschung handelt, haben wir nicht beobachtet.

In dem Kolloid größerer, prall gefüllter Follikel sieht man häufig zahlreiche, zum Teil wohl erhaltene, zum Teil im Untergang begriffene rote Blutkörperchen; in größeren, aus mehreren Follikeln zusammengeflossenen Kolloidräumen finden sich auch ausgedehnte Blutungen, die manchmal auch teilweise resorbiert sind; das Epithel dieser Follikel zeigt dann deutliche Pigmentierung, auch enthalten die Zellen des umgebenden Bindegewebes häufig Pigment.

Diese verschiedenen Stadien der Knotenbildung werden in gleicher Weise in den Gebirgsland- und den Tieflandschilddrüsen angetroffen. Von jetzt an verläuft jedoch die Entwicklung der Knoten in den Gebirgslandschilddrüsen bedeutend schneller. Einen etwaigen Grund für diese Erscheinung werden wir späterhin anführen.

So lange das Wachstum des Knotens in den Gebirgslandschilddrüsen auf Kosten des Ursprungsläppchens geschieht, machen sich keine Veränderungserscheinungen in den umgebenden Läppchen bemerkbar. Wächst jedoch der Knoten über die Größe dieses Läppchens heraus, so werden zunächst die Follikel der umgebenden Läppchen zusammengedrängt, platten sich ab und legen sich im Halbkreise um den Knoten herum. Das interstitielle Gewebe erfährt gleichzeitig eine weitere Vermehrung und grenzt scharf den Knoten von der Umgebung ab.

In diesem Stadium setzen meist schon degenerative Prozesse im Knoten selbst ein, wie sie von Kraemer in seiner gleichfalls aus dem Freiburger pathologischen Institute hervorgehenden Dissertation ausführlicher geschildert werden.

Im Zentrum des Knotens quellen die Bindegewebsfasern auf, nehmen ein glasiges Aussehen an und verlieren ihre deutliche Struktur, die Kerne gehen zugrunde, das ganze Zwischengewebe zeigt eine fast homogene Beschaffenheit, die sehr dem Kolloid ähnelt. Daß es sich hier aber um aus Bindegewebe entstandenes Hyalin, und nicht um dem Epithel entstammendes Kolloid handelt, hat Ernst ausführlich nachgewiesen. Auch schon bei gewöhnlicher Färbung mit Eosin zeigt das Hyalin einen rein roten Farbenton, während das Kolloid eine mehr orangerote Färbung aufweist; noch deutlicher werden die Farbenunterschiede bei Anwendung der van Gieson'schen Färbung.

Durch den beständigen Druck, den das Hyalin auf die in ihm enthaltenen Follikel ausübt, und durch das übermäßig schnelle Wachstum, das alle Körperzellen zu frühzeitigem Untergange disponiert, fangen die Follikel an zu atrophieren. Die Epithelien werden niedriger, das Protoplasma der Zellen schwindet, das Kolloid wird eingedickt, es wird undurchsichtiger und färbt sich dunkler. Zuletzt sind in einer völlig homogenhyalinen Masse nur noch mehr vereinzelte, völlig atrophische Follikel ohne Lumina sichtbar, hier und da überhaupt nur noch Kerntrümmer.

An der Peripherie erhält sich meist das Knotengewebe bedeutend besser, doch sind auch hier stärkere degenerative und atrophische Erscheinungen zu bemerken. Bei längerem Bestande der Knoten zeigen sich im Zentrum sofort in die Augen springende, mit Hämatoxylin sich dunkelblau färbende, homogene Streifen verschiedenster Form und Größe, die als Kalkeinlagerungen anzusprechen sind. Ferner waren deutliche Verknöcherungen einige Male zu beobachten.

Bei den Tieflandschilddrüsen nimmt das Wachstum der Knoten niemals einen solchen Umfang an, daß es zu so starken Verdrängungserscheinungen kommt, wie sie sich bei den Gebirgslandschilddrüsen in der förmlich lamellös geschichteten Anordnung der den Knoten anliegenden Läppchen zeigen. Die degenerativen Erscheinungen kamen in so ausgesprochener Weise, wie es bei den Gebirgslandschilddrüsen sehr häufig der Fall war, bei den Tieflandschilddrüsen nur in wenigen Knoten zur Beobachtung, während geringere degenerative Prozesse, die besonders in der Hyalinisierung des Zentrums bestehen, häufig in größeren, meist den Schilddrüsen älterer Individuen angehörenden Knoten gefunden wurden.

Besonders häufig zeigte sich in den Tieflandschilddrüsen eine starke Vermehrung des bindegewebigen Stromas, die zu der von älteren Schriftstellern als Struma cirrhosa bezeichneten Form der Struma nodosa führt, und eine nicht sehr starke Atrophie der Follikel mit Pigmentierung des Epithels.

Die Knoten der Gebirgsland- und der Tieflandschilddrüsen unterscheiden sich weiterhin vom normalen Drüsenparenchym durch ihren geringeren Fettgehalt. Wir sind zu denselben Resultaten gekommen, wie sie Erdheim in seiner Arbeit über die Glandula thyreoidea niedergelegt hat: „Im Adenom, also in einem pathologischen Schilddrüsengewebe, sind die Fettkörnchen stets wie im normalen Gewebe vorhanden. Sie finden sich sowohl in den hohlen Follikeln, als auch in soliden Zellsträngen, liegen in den ersteren am zentralen Zellsaume und sind meist zahlreich, stets aber kleiner als im alten Gewebe. Ihre Gesamtmenge ist in verschiedenen Adenomen eine verschiedene, in der Regel aber geringer als im normalen Gewebe derselben Schilddrüse, da die Zellen des Adenoms ihrem Entwicklungsstadium nach jünger sind, als die des Mutterbodens.“ Zwischen dem Fettgehalt der Gebirgsland- und der Tieflandschilddrüsen hat sich kein wesentlicher Unterschied ergeben. Allgemein fallen die Knoten bei Sudanfärbung durch ihren helleren und blaueren Farbenton sofort auf.

In mehreren Schilddrüsen aus Süd- und Norddeutschland finden sich größere Kolloidcysten, die ein ganzes Läppchen einnehmen und von ihrer Umgebung gut abgegrenzt sind. Diese großen Hohlräume sind jedenfalls durch Atrophie der Follikelwandungen und der Bindegewebssepten entstanden. Ob diesen Bildungen ursprünglich ein Knoten zu-

grunde gelegen hat, ist nicht zu entscheiden, da außer der scharfen Begrenzung die übrigen charakteristischen Merkmale des Knotens fehlen. Andrerseits gibt es Läppchen, die ein für Knoten typisches Epithel zeigen, sich aber schlecht von ihrer Umgebung abheben. Ob auch diese Follikel als Knoten anzusprechen sind, ist ungewiß.

Durch die große Ähnlichkeit ihrer Degenerationsmöglichkeiten legen die Knoten der Schilddrüse einen Vergleich nahe mit den Cysten und Anedomen der Niere, die durch Entwicklungsstörungen des nephrogenen Gewebes entstehen.

Nachdem wir nunmehr festgestellt haben, daß die Knoten der Gebirgsland- und der Tieflandschilddrüsen sich in ihren Anfangsstadien völlig gleichen, später jedoch durch ihre verschiedene Wachstumsenergie differieren, drängt sich uns die Frage auf, wie sich das übrige Schilddrüsengewebe zueinander verhält. Von vornherein ist zu bemerken, daß besondere Differenzen im histologischen Aufbau zwischen den aus verschiedenen Gegenden stammenden Schilddrüsen nicht bestehen. Das Kolloid ist in den Tieflandschilddrüsen vielleicht nicht so reichlich vorhanden wie in den Gebirgslandschilddrüsen, dafür aber meist gleichmäßiger verteilt. Kolloidfreie Schilddrüsen waren, abgesehen von denen, die Neugeborenen angehörten, nicht vorhanden. Während sich also Gebirgsland- und Tieflandschilddrüsen in dem Aufbau des normalen Gewebes sehr ähneln, ergab sich ein wesentlicher Unterschied in ihren beiderseitigen Maßverhältnissen. Es wurde Länge, Breite und Dicke der Seitenlappen gemessen und mit den Zahlen verglichen, die Vierordt in seinen Daten und Tabellen als normal angibt. Er berechnet als Durchschnitt für die Länge eines Seitenlappens 54 bis 68, für die Breite 27 bis 31 und für die Dicke 14 bis 18 mm. Innerhalb dieser Grenzen hielten sich die Berliner und Göttinger Schilddrüsen, soweit sie nicht pathologisch durch stärkere Knotenbildung verändert waren. Die Zahlen für die Freiburger normalen Schilddrüsen bewegten sich fast stets um die obere Grenze herum und gingen auch vielfach über diese hinaus. Es ist also eine deutliche Vergrößerung der Freiburger Schilddrüsen festzustellen. Noch eklatanter ist der Vergleich der Gewichtstabellen, zumal sich durch Wiegen viel genauere und sichere Resultate erzielen lassen. Zu diesem Zwecke wurden die Schilddrüsen wiederum in Altersklassen eingeteilt wie für die prozentuarische Ausrechnung der Knotenbildung. Es ergaben sich dabei folgende Durchschnittsgewichte:

Vierordt gibt als Normalgewicht für die Schilddrüse Neugeborener 4,85 g an, und für die Erwachsener etwas mehr als 30 g, während Orth 30—60 g und bei Marchand 22—24 g als Mittelzahlen verzeichnet sind.

Unsere Resultate führten uns zu einer Reihe interessanter Vergleiche:

	Freiburg		Berlin		Göttingen	
	Durchschnittsg.	*)	Durchschnittsg.	*)	Durchschnittsg.	*)
	g	g	g	g	g	g
Altersstufe I: Neugeborene		10,5		5,7		4,7
Altersstufe II: einjährige Kinder		9		4		2,3
Altersstufe III: Kinder von 2—5 Jahren		20		9		6,5
Altersstufe IV: Individuen von 6—20 Jahren	41	31	30,5	24,0	20,4	19,2
Altersstufe V: Personen von 21—50 Jahren	81	70	41	41	38	34
Altersstufe VI: Personen von 51—65 Jahren	92	54	37	30	42	32
Altersstufe VII: Personen von über 65 Jahren		34	35		30	

1. Bei den Neugeborenen zeigen die Tiefland- und Gebirgslandschilddrüsen eine sehr auffallende Gewichtsdifferenz. Während die Berliner und Göttinger Schilddrüsen ungefähr dem Normalgewichte Vierordt's entsprechen, sind die Freiburger Drüsen doppelt so schwer. Da der histologische Aufbau sämtlicher Drüsen keine besonderen Unterschiede, wie etwa eine starke Bindegewebsentwicklung in den Gebirgslandschilddrüsen, zeigt, auch keine Knoten in den letzteren vorhanden sind, so ist die Gewichtsvermehrung nur auf Kosten einer rein parenchymatösen Hyperplasie zu setzen. In einem kleinen Teile wird diese Vergrößerung der Gebirgslandschilddrüsen vielleicht nur vorgetäuscht durch eine sehr reichliche Ausbreitung und Füllung des Gefäßsystems, wie sie nur wenige Tieflandschilddrüsen aufweisen. Beginnende Kolloidbildung, die ebenfalls in Betracht kommen könnte, ist nur in sehr wenigen Drüsen, und auch dort nur in geringerer Ausdehnung, zu bemerken, im Einklang mit den Angaben Zielinska's, die ebenfalls

*) Um nicht durch das hohe Gewicht der Knotenhaltigen oder cystisch degenerierten Schilddrüsen das Durchschnittsgewicht in falscher Weise zu beeinflussen, wurde nochmals ein Durchschnittsgewicht der betreffenden Altersklasse berechnet unter Fortlassung aller pathologisch veränderten Drüsen.

nur in einer geringen Anzahl von Neugeborenen-Schilddrüsen Kolloid gefunden hat.

2. Sehr auffallend ist das Herabgehen des Schilddrüsengewichtes während des ersten Lebensjahres, das gleichmäßig in allen Gegenden geschieht. Eine ähnliche Beobachtung machte bereits Weibgen, der ein Herabgehen des Gewichtes von 6 auf 2 bis 3 g feststellte und daraus den Schluß zog, daß die Schilddrüse stets in den ersten Jahren zunächst an Gewicht abnehme. Aus unseren histologischen Befunden ist hervorzuheben, daß der drüsig-tubuläre Aufbau, den die Schilddrüse in der Jugend viel deutlicher als im Alter zeigt, erhalten, die Kolloidbildung immer noch sehr gering, und die Hyperämie fast geschwunden ist. Vielleicht ist diese Gewichtsabnahme zu erklären durch einen teilweisen Verlust des Fettes, das in der fötalen Schilddrüse zwar nur in sehr feiner Verteilung, jedoch in sehr dichter Anordnung zu beobachten ist.

3. Die kongenitale parenchymatöse Hyperplasie der Gebirgslandschilddrüsen bleibt während der weiteren Entwicklung der Schilddrüsen bestehen, so daß diese bereits bis zur Pubertät das Normalgewicht erreicht haben. Diese diffuse Hyperplasie trägt jedenfalls zu einer schnelleren und früheren Knotenbildung in den Gebirgslandschilddrüsen bei. Man kann sich leicht vorstellen, daß durch eine bessere Allgemeinernährung eines Organes etwaige pathologische Veränderungen zu einer stärkeren Entwicklung gelangen, vor allem wenn ihre Zellen in ihrer Entwicklung weniger differenziert sind als die des übrigen Gewebes, wie man es doch von den Adenomkeimen der Schilddrüse annehmen muß, und infolgedessen eine stärkere Vitalität besitzen. Diese Gewichtsdifferenzen zwischen den keine gröberen Knoten enthaltenden Schilddrüsen des Gebirgs- und Tieflandes bleiben während der Blütezeit des Lebens bestehen.

4. Eine Atrophie des normalen Schilddrüsengewebes setzt gleichzeitig mit der Involution des übrigen Organismus ein. Eine ganz auffallende Atrophie der Gebirgslandschilddrüsen tritt ein jenseits des 65. Lebensjahres, zu welcher Zeit sie sogar ein etwas geringeres Durchschnittsgewicht zeigen als die Berliner Schilddrüsen. Worauf die starke Gewichtsabnahme besonders der Freiburger Drüsen beruht, läßt sich aus den histologischen Bildern allein nicht mit Sicherheit erklären. Vor allem ist die zum Teil sehr starke Verminderung des Kolloidgehaltes auffallend, im übrigen sind auch die Follikel sehr atrophisch und klein, die Bindegewebssepten sind bedeutend verbreitert und zeigen verschiedentlich Degenerationserscheinungen. Wölfler faßt seine Untersuchungen über die senilen Veränderungen der Schilddrüse in dem Satze zusammen: „Die Involution der menschlichen Schilddrüse charakterisiert sich vor allem durch die Sklerose der Grundsubstanz, gleichmäßige Umwandlung in fibröses Gewebe, Schwund der Drüsenblasen und Umwandlung derselben zu atrophischen, kleinkernigen Drüsenzellenkonglomeraten,

Beobachtungen, denen die unserigen im großen und ganzen gleichen. In einigen weiteren Fällen, die einem Lebensalter entstammten, in dem sonst die Involution der Organe noch nicht einzutreten pflegt, ließen sich atrophische und degenerative Veränderungen wahrnehmen, wie sie in ähnlicher Weise L. R. Müller in der Schilddrüse einer 34jährigen Frau gefunden hat.

Bei der Bearbeitung des Materials boten sich uns verschiedene Nebenbefunde, die nicht direkt zu unserem Thema Bezug haben, jedoch interessant genug sind, um erwähnt zu werden.

1. Lymphocytäre Gebilde:

In einer größeren Anzahl (ca. 10) von Schilddrüsen bemerkten wir Zellanhäufungen, die durch ihr dunkleres Epithel und ihre dicht zusammengedrängten, rundlichen Zellen auffielen und wie lymphatisches Gewebe aussahen. Diese Bilder ähneln sehr den von Wölfler (20) beschriebenen Zellhaufen, die dieser für die Anfangsstadien der Adenome hält. Diese Zellkonglomerate fanden sich besonders in den Schilddrüsen Neugeborener und in denen alter Individuen. In einer weiteren, einer 73jährigen Person angehörigen Schilddrüse befanden sich knötchenförmige Bildungen mit auffallend großen, hellen Zellen und großen, dunklen Kernen, die sehr an Thymusgewebe erinnerten, jedoch keine Hassal'schen Körperchen aufwiesen. Was diese Bildungen bedeuteten, konnten wir bisher noch nicht nachweisen.

2. Intrathyreoideale Zellhaufen der Nebenschilddrüse:

Über das Vorkommen von intrathyreoidealen Zellhaufen der Glandula parathyreoidea haben schon früher Müller, Getzowa, Michaud und andere berichtet. Wir haben typische Epithelkörperchenhaufen in drei Schilddrüsen gesehen, von denen zwei Kindern und eine einem älteren Individuum entstammten. In einer anderen Neugeborenenschilddrüse fand sich an einer Stelle ein ca. hanfkorngroßes Knötchen, das gegen die Umgebung gut abgesetzt war und im Innern kleine, cystische Hohlräume zeigte.

3. Plattenepithelnester in der Schilddrüse.

Die Beobachtung wurde viermal gemacht. Bei einem Neugeborenen fanden sich große Plattenepithelzellen in einzelnen Follikeln. Bei einem 53jährigen Individuum fanden sich plattenepithelähnliche Zellen in mehreren parenchymatösen Knoten. In einer Schilddrüse, die von einem 61jährigen Manne stammt, sahen wir an mehreren Stellen ganz solide, aus Plattenepithel aufgebaute Epithelstränge mitten im Läppchen. In unserem letzten Falle lagen bei einem 80jährigen Manne mitten im interstitiellen Gewebe vier Plattenepithelinseln, deren Zellen die charakteristischen scharfen Grenzen der Plattenepithelien aufwiesen. Diese Bildungen können sicher nicht durch Schräg- oder Tangentialschnitte entstanden sein, da ihre Zellen viel größer sind als die normalen Follikel-

zellen und auch sonst keine Ähnlichkeit mit ihnen zeigen. Sie besitzen ein großes, helles Protoplasma mit einem großen, ziemlich dunklen Kern.

4. Fettgewebe in der Schilddrüse zu beobachten hatten wir zweimal Gelegenheit, je einmal in einer Schilddrüse aus Göttingen und aus Berlin. In dem einen Präparat liegen große Fettträubchen mit siegelringähnlichen Zellen an mehreren Stellen mitten in ziemlich kolloidarmen Läppchen, zum Teil in der Nähe eines großen, völlig hyalinisierten Knotens. In dem anderen Fall finden sich ebensolche Fettzellenhaufen im interstitiellen Gewebe zwischen mehreren Läppchen.

Über den Fettgehalt der Schilddrüsenepithelien, besonders über Differenzen zwischen normalem und knotig verändertem Gewebe, haben wir bereits oben berichtet und auf die Arbeit Erdheim's hingewiesen, dessen Angaben wir bestätigen konnten.

Schlußsätze:

In den Tieflandschilddrüsen sind, wenn auch nicht in so großer Zahl wie in den Gebirgslandschilddrüsen, Knoten vorhanden.

Diese Knoten gleichen im makroskopischen und mikroskopischen Aufbau der ersten Stadien, wie auch in ihrer Entwicklung den Knoten in den Gebirgslandschilddrüsen.

Die Knoten der Tieflandschilddrüsen sind durchschnittlich viel kleiner als die Knoten der Gebirgslandschilddrüsen.

Zwischen Cysten und Knoten in Gebirgsland- und Tieflandschilddrüsen finden sich verschiedene Übergänge.

Die Entwicklung der Knoten nimmt mit dem Alter in Gebirgsland- und Tieflandschilddrüsen zu. Sie findet besonders im III. und IV. Jahrzehnt statt.

Die Knoten der Gebirgsland- und Tieflandschilddrüsen finden sich bei den allerverschiedensten Krankheiten.

Entzündliche Veränderungen in den mit Knoten behafteten Schilddrüsen sind in den Tiefland- und in den Gebirgslandschilddrüsen nur sehr selten nachzuweisen. In diesen wenigen Fällen stehen sie jedoch in keinem ursächlichen Zusammenhange mit der Entwicklung der Knoten.

Primärer Untergang von Schilddrüsengewebe ist weder in den Tiefland- noch in den Gebirgslandschilddrüsen zu finden, daher kann auch die Knotenbildung nicht als kompensatorische Hypertrophie aufgefaßt werden.

Die in den Tiefland- und Gebirgslandschilddrüsen gleichmäßig vorhandenen Knoten und Cysten sind daher als Gewebsmißbildungen, bzw. als Geschwülste aufzufassen.

Die ungewöhnliche Entwicklung der Knoten in den Gebirgslandschilddrüsen ist also gar keine eigentliche Erkrankung des spezifischen Drüsenparenchyms, sondern nur eine geschwulstartige Wucherung mißbildeter Gewebskeime, die in ähnlicher Weise auch in den Tieflandschilddrüsen angelegt sind.

Warum diese Keime in den Gebirgslandschilddrüsen so stark wachsen, entzieht sich vorläufig einer definitiven Beurteilung, doch läßt sich die wichtige Tatsache feststellen, daß die Gebirgslandschilddrüsen den Tieflandschilddrüsen gegenüber eine richtige Hyperplasie aufweisen, so daß man zu der Auffassung gelangt, daß die Entwicklung der Adenomkeime (Struma nodosa), welche sowohl in den Tiefland- wie in den Gebirgslandschilddrüsen angelegt sind, durch die Hyperplasie der Gesamtschilddrüse entschieden begünstigt wird.

Die Persistenz der Adenomknoten (Struma nodosa) bei hochbetagten Individuen im Gegensatz zur Atrophie des spezifischen Schilddrüsengewebes weist darauf hin, daß die Knotenbildung mit der Schilddrüsenfunktion direkt nichts zu tun hat. Das Studium ihrer formalen und kausalen Genese gehört in das Kapitel der Geschwulstbildungen. Für die Lehre vom endemischen Kropf muß die ätiologische Erforschung der Entstehung der echten Schilddrüsenhypertrophie (Struma diffusa) als wichtigste Forderung gestellt werden.

In der Tat scheint es sich bei den durch Wilms und Bircher von neuem aufgenommenen Trinkwasserversuchen in erster Linie um die Erzeugung einer Struma diffusa zu handeln. Enthält aber die Schilddrüse, wie bei den Ratten reichlich Adenomkeime, so zeigen auch diese, wahrscheinlich infolge der allgemein erhöhten nutritiven Reizung des Schilddrüsengewebes ein erhöhtes Wachstum, so daß ganz gleiche Bilder entstehen, wie ich sie für die Gebirgslandschilddrüsen als charakteristisch gegenüber den Tieflandschilddrüsen gefunden habe, nämlich Vergrößerung der Gesamtschilddrüse und der darin enthaltenen Adenomknoten, welch letztere der Anlage nach auch in den Tieflandschilddrüsen reichlich vorhanden sind, aber nicht in gleicher Stärke zur Entwicklung gelangen.

Nachtrag.

Die obenstehende Arbeit war im Dezember 1909 abgeschlossen und ein kurzer Bericht über die Ergebnisse in der Deutschen medizinischen Wochenschrift 1910, Nr. 12, veröffentlicht (Sitzg. d. Naturf. Ges. Freiburg i. B., 17. Febr. 1910). Neuerdings sind aus dem LANGHANS'schen Institut zu Bern zwei Arbeiten erschienen, welche sich gleichfalls mit vergleichenden Untersuchungen von Tiefland- und Gebirgslandschilddrüsen beschäftigen (R. ISENSCHMIDT, zur Kenntnis der menschlichen Schilddrüsen im Kindesalter, und C. HESSELBERG, die menschliche Schilddrüse der fötalen Periode und in den ersten sechs Lebensmonaten, beide in der Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, Band 5, Heft 2.). Beide Autoren kommen zu dem gleichen Resultat wie ich, daß schon beim Kinde und beim Neugeborenen die knotenfreie Schilddrüse in den Kropfgegenden ein erheblich höheres Gewicht besitzt, als in den kropffreien Gegenden. Die Angabe von ISENSCHMIDT, daß die Berner Schilddrüsen durchschnittlich doppelt so schwer sind wie diejenigen der norddeutschen Tiefebene, bestätigt direkt meine Befunde. Schon in der früheren Publikation meiner Untersuchungen wird diese Tatsache gerade für die Schilddrüse der Neugeborenen hervorgehoben. HESSELBERG betont ebenfalls diesen Gewichtsunterschied, kommt aber bezüglich der Durchschnittszahlen zu etwas anderen Resultaten wie ich. Es erklärt sich das wohl aus den sehr großen individuellen Schwankungen. In der Hauptsache aber bestätigen auch ihre Untersuchungen meine früheren Angaben. Auf die histologischen Einzelheiten in dem Befund der beiden Autoren gehe ich hier nicht weiter ein, da ich mich vorwiegend mit der Frage der Adenome der Schilddrüse beschäftigt habe.

Literaturverzeichnis.

BIRCHER, E., Zur Pathogenese der kretinischen Degeneration, Berlin 1908.

DIETERLE, Über endemischen Kretinismus und dessen Zusammenhang mit anderen Formen der Entwicklungsstörungen, Jahrb. f. Kinderheilk. 64 1906.

ERDHEIM, J., Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula thyreoidea, Parathyroidea und Hypophysis, Ziegler's Beiträge Bd. 33 1903.

ERNST, Über Hyalin, insbesondere seine Beziehungen zum Colloid, Virchow's Archiv Bd. 130 1892.

EWALD, C. A., Die Erkrankungen der Schilddrüse, Myxoedem und Kretinismus, II. Aufl., Wien u. Leipzig 1909.

GETZOWA, S., Über die Glandula parathyroidea, intrathyreoidale Zellhaufen derselben und Reste des postbronchialen Körpers, Virchow's Bd. 188 1907.

GUTKNECHT, Die Histologie der Struma, Virchow's Archiv Bd. XCI 1885.

HEDINGER, Zur Lehre der sarkomatösen Strumen, Frankf. Zeitschr. f. Pathol., Bd. III Heft 3.

HITZIG, Th., Beiträge zur Histologie und Histogenese der Struma, Archiv f. klinische Chirurgie Bd. XLVII 1894.

KÖLLIKER, Gewebelehre, Bd. III.

Kolle, Über Ziele, Wege und Probleme der Erforschung des endemischen Kropfes, Correspondenzbl. f. Schweizer Ärzte, 1909.
Langhans, Th., Über die epithelialen Formen der malignen Struma, Virchow's Archiv Bd. 189 1907.
Michaud, L., Die Histogenese der Struma nodosa, Virchow's Archiv Bd. 186 1906.
—, Beitrag zur Kenntnis intrathyreoideal gelegener Zellhaufen der Parathyreoidea, Virchow's Archiv Bd. 191 1908.
Müller, L. R., Beiträge zur Histologie der normalen und der erkrankten Schilddrüse, Ziegler's Beiträge Bd. 19 1896.
Orth, J., Pathologisch-anatomische Diagnostik VII. Aufl., Berlin 1908.
Scholz, W., Klinische und anatomische Untersuchungen über den Kretinismus, Berlin 1906, Hirschwald.
Vierordt, H., Anatomische Daten und Tabellen, III. Aufl. 1906.
Virchow, R. Die krankhaften Geschwülste Bd. III Berlin 1867.
Wegelin, Über das Stroma der normalen und pathologischen Schilddrüse, Frankf. Zeitschr. f. Pathol., Bd. IV 1910.
Wölfler, Über die Entwicklung und den Bau des Kropfes, Archiv f. klinische Chirurg. Bd. 29.
Wilms, M., Experimentelle Erzeugung und Ursache des Kropfes, Deutsche med. Wochenschr. 1910 36. Jahrg.
Zielinska, Beiträge zur Kenntnis der normalen und strumösen Schilddrüse des Menschen und des Hundes, Virchow's Archiv Bd. 136 1894.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, Carl Wilhelm Franz Cornelius Kloeppel, evangelischer Konfession, wurde am 4. Juli 1885 als Sohn des Herzogl. Braunschw. Sanitätsrats und Physikus Dr. med. Kloeppel in Lutter am Barenberge geboren. Er besuchte von Michaelis 1895 bis Michaelis 1898 das Gymnasium zu Wolfenbüttel und nach der Versetzung seines Vaters nach Blankenburg am Harz das dortige Gymnasium, das er Ostern 1903 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Zunächst studierte er 2 Semester Jurisprudenz, dann 1 Semester Medizin in Tübingen. Vom Wintersemester 1904 bis Sommersemester 1906 hielt er sich in Göttingen auf und bestand dort auch im Juli 1906 das Physikum. Im Wintersemester 1906/07 war er in Freiburg i. Br. immatrikuliert und genügte dort gleichzeitig vom 1. Oktober 1906 bis 1. April 1907 als Einjährig-Freiwilliger im 5. Badischen Feldartillerie-Regiment Nr. 76 der ersten Hälfte seiner militärischen Dienstpflicht. Im Sommersemester 1907 und Wintersemester 1907/08 setzte er seine Studien in Marburg fort. Sommersemester 1908 begab er sich wieder nach Freiburg und beendete daselbst am 20. Juni 1909 das medizinische Staatsexamen. Vom 22. Juni bis 23. Dezember 1909 war er als Medizinalpraktikant am pathologisch-anatomischen Institut in Freiburg tätig und bestand am 23. Dezember 1909 die medizinische Doktorprüfung.

Lippert & Co. (G. Pätz'sche Buchdr.) G. m. b. H., Naumburg a. S.

Lippert & Co. (G. Pätz'sche Buchdr.) G. m. b. H., Naumburg a. S.